A Recovery Kernel.

Idegtudományi Referencia Sorozat.

ΔFosB

A SZERVEZETI SZOKÁS MOLEKULÁJA.

Mechanizmus, genetika, vizsgálatok és a gyógyulás időtartama – Második kiadás.

⚠ A cél a károk csökkentése és az oktatás, nem pedig orvosi vagy genetikai tanácsadás. Vészhelyzet esetén hívja a 112-et vagy küldjön szöveges üzenetet a findahelpline.com-as számra.

Fontos megjegyzés a kezdés előtt.

Ez a útmutató második kiadása, amely bővített, pontosabb molekuláris mechanizmussal, a ΔFosB stabilitás mögött rejlő tényleges kísérleti genetikai háttérrel (ahelyett, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható genetikai vizsgálatok eredményeit vennénk figyelembe, amelyeket a legtöbb ember elvégezhet), egy olyan fejezettel, amely bemutatja, hogy a DNS- és epigenetikai vizsgálatok mit tudnak és mit nem tudnak jelenleg megmutatni, valamint két olyan kérdéssel, amely gyakran felmerül a felépülés közösségeiben: miért tűnik úgy, hogy a több anyag egyidejű használata sokkal nehezebbé teszi a normális állapotba való visszatérést, és miért fordul elő, hogy a szándékos szünet után a visszaesés gyakran azonnal teljes erővel jelentkezik.

Az első kiadásban érvényes szabály továbbra is érvényes: a ΔFosB-t soha nem mérték közvetlenül élő emberi agyban. A felhalmozódásáról és lebomlásáról szóló minden információ patkányokon végzett vizsgálatokból, vírusvektoros génmódosító kísérletekből és néhány emberi boncolási anyagból származik. Az emberi időtartamok itt extrapolációk, és ezt egyértelműen jelöljük. Ha ez a kiadás nagyobb bizonyossággal rendelkezik, mint az előző, az azért van, mert az alapvető tudomány pontosabb – nem azért, mert a bizonytalanság megszűnt.

Bizonyíték kulcs.

A "Recovery Kernel" gyűjteményben használt bizonyítási szintek itt is érvényesek:

- ALAPOSAN ALAPOZOTT – erős, ismétlődő, konszenzusos bizonyíték (általában állati modellben a ΔFosB esetében; emberi konszenzus, ahol megjegyzve).
- VALÓSZÍNŰ – a mechanizmusra vagy megfigyelésekre vonatkozó, egymással összhangban lévő adatok.
- FELMERŐ – valószínű, korai szakasz, még nincs konszenzus.
- SZERZŐ/RENDSZER TAPASZTALATA – egy ebben a keretrendszerben alkalmazott minta; tekinthető feltételezésnek, nem ténynek.
- VITATOTT/KEVEREDÉKES – a szakirodalomban aktív nézeteltérések vannak.
- NEM TUDTUNK ALAPOSAN BIZTOSÍTANI – gyakran felteszik ezt a kérdést, de még nincs valódi bizonyíték erre vonatkozóan.

1. Mi az a ΔFosB valójában – a mechanizmus, részletesen.

[BEIGAZÍTVA] (állati modellek; ez a konkrét útvonal jól ismert az addikció-neurotudományi szakirodalomban, különösen Eric Nestler csoportjának munkáiban).

A ΔFosB az FOSB gén egy rövidített, alternatív szalic variánsa, és transzkripciós faktorként működik – azaz egy olyan fehérjéről van szó, amely be- vagy kikapcsolja más géneket –, és a nucleus accumbensben, a dorsális striátumban és a hippokampusz dentatus gyrusában található. Ennek az az oka, hogy a bejutása nem csökken, hanem felhalmozódik minden expozíció után, két egymást követő biokémiai esemény miatt:

- A splicing eltávolítja a kilépő ajtót. Ismételt stimuláció hatására egy jelátadó folyamat (amely a dopamin D1 receptor aktivációját, az Activin/ALK4 útvonalat és egy SMAD3–PCBP1 fehérjekomplexet foglal magában) eredményeként a FOSB elő-mRNA más módon kerül feldolgozásra, mint ahogy azt normálisan tenné. Az eredményben keletkező ΔFosB fehérje hiányzik a C-terminális régiótól, amelyet a teljes hosszúságú FosB fehérje használ arra, hogy gyorsan lebomoljon az ubiquitin-proteaszóm rendszer által. Ennek a régió hiánya miatt a ΔFosB már hosszabb ideig tart, mint a szülői fehérje – de ebben a fázisban még mindig mérsékelten érzékeny a lebomlásra.
- A foszforiláció lezárja a folyamatot. A Casein Kinase 2 (CK2) enzim, amely a neuronokban folyamatosan aktív, egy foszfátcsoportot kapcsol a ΔFosB fehérjének egy adott részéhez – a Serine 27-hez, a fehérje eleje közelében. Ez elegendő változást okoz a fehérje alakjában ahhoz, hogy megvédje azt a többi úttól, amelyek egyébként lebomlanák. Ez a foszforilált forma a stabil, 35–37 kDa-os izoforma, amely valójában a ismételt gyógyszerfogyasztás során felhalmozódik, és sokáig fennmarad, még akkor is, ha egyetlen adag után a szervezet már eltávolította volna.

Az alábbi izoformatáblázat bemutatja, hogy ez a gyakorlatban milyen különbségeket eredményez.

Izomorfia	Átlagos tömeg.	Miért van így?	Bomlás útvonal.	Kitartás.
Teljes hosszú FosB.	~50 kDa	Megőrzi mindkét C-terminális degradációs domént.	A C-terminális degradációs jelek közvetlen ubiquitin-proteázom célzása.	Átmeneti – órák
Unfoszforilált ΔFosB.	~33 kDa	Az alternatív splicing az exon-4/intron-4 határán eltávolítja a C-terminális degradációs jeleket, de a Ser27 nem védett.	Proteaszómális lebontás a kitett N-terminális régió révén.	Enyhe – néhány óra, legfeljebb egy nap.
Foszforilált ("stabil") ΔFosB.	~35–37 kDa	A Casein Kinase 2 (CK2) enzim a Ser27 aminosavat foszforilálja, ami elegendő a fehérje alakjának megváltoztatásához ahhoz, hogy blokkolja a fennmaradó lebontási útvonalakat.	Ellenálló a proteaszómális lebontásnak, miközben foszforilált.	Persistent – idővel felhalmozódik, ismételt expozíció hatására, és a vizsgálatok szerint rágcsálókon hetekig, akár pár hónapig is kimutatható a hatása a befejezés után.

A lényeg: a ΔFosB nem halmozódik fel azért, mert folyamatosan több kerül belőle képzésbe – az mRNA transzkripciója viszonylag gyorsan csökken, amint a gyógyszer hatása megszűnik. A felhalmozódás azért következik be, mert a foszforilálódás után a fehérje eltakarításának sebessége lelassul. A gyógyulás, a molekuláris szinten, nagyrészt arról szól, hogy meg kell

várni, amíg egy olyan fehérje lebomlik, amely kifejezetten arra van tervezve, hogy ne bomoljon le gyorsan.

2. A ΔFosB indukció a Recovery Kernel anyagok listáján.

A "relatív indukció" a dopaminerg hatás erősségét, a hatás beindulásának sebességét és a tipikus adagolási gyakoriságot vizsgálja – ez a három tényező, amelyre az állati kísérletek során folyamatosan úgy találtak, hogy összefüggésben van a ΔFosB mennyiségével.

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
Alkohol.	Ismétlődő GABA/glutamát + dopamin túladagolás a túlzott használat következtében.	Enyhe – magas (a dózistól/adagolási módtól függően).	ALAPÍTOTT (állat)
Kókain.	Közvetlen DAT blokád; nagymértékű, gyors dopamin-szintnövekedés.	Magas.	ALAPÍTOTT (állat)
Krakkokain.	Ugyanaz a hatásmechanizmus, mint a kokain esetében, de körülbelül 8 másodperc alatt érvényesül, ha belélegzik.	Nagyon magas – a leggyorsabb hatásidő a leggyorsabb indukciót eredményezi.	ALAPÍTOTT (állat)
Metamfetamin.	DAT/NET reverzál – dopamin felszabadulás, nem csak visszaszívás gátlása.	Nagyon magas.	ALAPÍTOTT (állat)
MDMA	Nagy mennyiségű szerotonin és mérsékelt dopamin felszabadulás.	Enyhe (a szerotonin-neurotoxicitás korlátozza az adagolás gyakoriságát).	VALÓSZÍNŰ
Nikotin.	Nikotinos receptorok érzéketlensége, ami gyakori adagolást (10–20 alkalom/nap) eredményez.	A magas frekvencia kompenzálja az alacsony adagonkénti hatékonyságot.	ALAPÍTOTT (állat)
Heroin / orvosi opioidok	A μ-opioid receptor aktiváció gátolja a VTA dopamin neuronjait.	Moderate–High	ALAPÍTOTT (állat)
Fentánil.	Hasonló útvonalon hat, mint a heroin, de sokkal erősebb és gyorsabban fejti ki hatását.	Magas.	VALÓSZÍNŰ
Benzodiazepinek	GABA-erősítés; közvetett dopamin-gátlás.	Alacsony – Közepes	FELMERÜLŐ
Cannabis (THC)	A CB1 receptor aktivációja gátolja a VTA dopaminerg idegsejteit.	Alacsony – Közepes	FELMERÜLŐ
Ketamin.	NMDA-antagonizmus; a dopaminerg hatások kevésbé közvetlenek, mint a stimulánsok esetében.	Alacsony – Közepes	FELMERÜLŐ

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
GHB	GABA-B agonizmusa; a dopamin hatása közvetett és biphasis.	Alacsony – Közepes	FELMERÜLŐ
Kratom	Magasabb dózisoknál vegyes, részleges opioid agonizmus.	Alacsony – közepes (adagfüggő).	FELMERÜLŐ
Mephedrone (4-MMC)	Együttes DAT/NET/SERT szubsztrátum-felszabadító, kokainhoz hasonló, de rövidebb hatású.	Magas – a rövid hatásidő miatt gyakori újbóli adagolásra van szükség.	FELMERÜLŐ
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Szerkezeti szempontból a mephedrone-hoz hasonló; erőteljesen a SERT-re szelektív, szabadítófélválasztó hatású, gyengébb DAT aktivitással.	Közepes-magas erősségű – kevesebb dopaminerget hatással, mint a mefedron, de a dóziskiegészítés gyakorisága hasonló.	ÍGY TŰNNEK A KÁTINONOK: * A katinonok egy szintetikus amfetámin típusú anyagok. * Ezek az anyagok a kokainhoz hasonló hatásokat okozhatnak, de általában erősebbek és veszélyesebbek. * A katinonok rövid és hosszú távú egészségügyi problémákat okozhatnak, beleértve a szívproblémákat, a mentális egészségügyi problémákat és a függőséget. * A katinonok használata illegális a legtöbb országban. HA GYAKORATLANOK: * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * Ha nem tapasztaltad még a katinonok hatásait, nagyon óvatosnak kell lenned, és csak kis mennyiséget kell használnod. * Ha bármilyen aggályod van, fordulj orvoshoz vagy más egészségügyi szakemberhez. HA FÜGGŐVAGY:

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			* A katinonok függőséget okozhatnak. * Ha függő vagy, kérj segítséget. * Számos kezelési lehetőség áll rendelkezésre, beleértve a gyógyszeres kezelést, a terápiát és a rehabilitációs programokat. HA LEHETŐSÉG VAN: * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. HA ÉRTÉKELESD: * A katinonok használata kockázatos lehet. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. * Ha bármilyen aggályod van, fordulj orvoshoz vagy más egészségügyi szakemberhez. HA TUDJÁL: * A katinonok használata illegális a legtöbb országban. * Ha katinonokat használsz, kockáztatod, hogy letartóztatnak. * Ha letartóztatnak, büntetésre számíthatsz. HA SZÜKSÉGED VAN: * Ha katinonokat használsz, és segítségre van szükséged, kérj

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			segítséget. * Számos szervezet kínál segítséget a katinonok függőségével küzdők számára. * Kérj segítséget, és kezdd el a felépülés útját. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos.

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			* A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás.

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			* A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hatásokat okozhat. * A katinonok használata függőséget okozhat. * Ha katinonokat használsz, légy tisztában a kockázatokkal. [FONTOS] * A katinonok használata nem ajánlott. * Ha lehetséges, kerüld a katinonok használatát. * Ha katinonokat használsz, beszélj orvosoddal vagy más egészségügyi szakemberrel a kockázatokról. [FONTOS] * A katinonok használata nem megoldás. * A katinonok használata csak rövid távú megoldást nyújthat. * A katinonok használata hosszú távú problémákat okozhat. * Ha problémáid vannak, kérj segítséget. [FONTOS] * A katinonok használata nem

Subszancia / Viselkedés	A ΔFosB képződését kiváltó fő mechanizmus.	Relatív indukció.	Bizonyíték.
			biztonságos. * A katinonok használata váratlan és veszélyes hat
Szerencsejáték / játék / egyéb viselkedési minták.	Ugyanaz az jutalmazó rendszer aktiválódik, de a változó arányú megerősítés helyett nem egy molekula váltja ki ezt.	Közepes-magas, gyakori interakcióval.	ALAPÍTOTT (állatokra, természetes jutalmakra vonatkozó) eljárások.
Hiperízlelhető élelmiszerek / cukor.	A magas cukor- és magas zsírtartalmú ételek időszakos, túlzott fogyasztása azonos accumbens ΔFosB jeleket mutatja, mint a drogokkal kapcsolatos vizsgálatok.	Moderate	VALÓSZÍNŰ

A methedrone so far nem volt a ΔFosB vizsgálatok tárgya; a róla szóló információt a cathinone osztályhoz való sorolás alapján vonták le, nem pedig közvetlen bizonyítékok alapján.

3. Engedélyezési határidők – Mit mutatnak valójában az adatok?

A ΔFosB-vel kapcsolatos időtartamok, amelyek az emberi szervezetben zajló folyamatokra vonatkoznak, soha nem lettek közvetlenül mérve élő emberen. Minden alábbi időtartam állati agyi szövetből vagy egy kis számú, halál utáni emberi vizsgálatból származik. Ezeket a vizsgálatokat tekintse az alapvető biológiai folyamatok leírásának, ne pedig személyes időzítőnek.

Fázis	Mi történik molekuláris szinten?	Átlagos időtartam:	Bizonyíték.
Hirtelen, heves emelkedés.	A foszforilálatlan ΔFosB egyetlen expozíció után jelenik meg; rövid élettartamú, nagyrészt eltűnik.	Kb. egy nap.	ALAPÍTOTT (állat)
Stabilizálás.	A ismételt expozíció CK2-foszforilált, degron-mentes ΔFosB-t eredményez, amely ellenáll a proteasomális lebomlásnak és fennmarad.	Napok vagy hetek alatt alakul ki, ismételt használat során.	ALAPÍTOTT (állat)
Maximális koncentráció.	A folyamatos, ismétlődő expozíció gyorsabban növeli a stabil készletet, mint ahogy az csökken.	Kb. 2–4+ hétig tartó, ismétlődő használat; a hatás a dózistól/gyakoriságtól függ.	VALSZÍNŰ (állat, dózisfüggő)
Az mRNA használat utáni leállítás.	Az új FOSB transzkripció körülbelül egy napon belül megszűnik a kezelés abbahagyása után – nincs új fehérje termelés.	~24–48 óra	VALSZÍNŰ (állat)
Fehérjehiány.	A már meglévő, stabil ΔFosB lassan bomlik le a nucleus accumbensben és a striátumban, annak ellenére, hogy a transzkripció már befejeződött.	Hét, vagy akár pár hónapig az állatokon végzett vizsgálatokban;	VALÓSZÍNŰ (állati és korlátozott emberi

Fázis	Mi történik molekuláris szinten?	Átlagos időtartam:	Bizonyíték.
		az emberi szövetekben a halál után néhány nappal kimutatható, ami a valódi stabilitást tükrözi.	boncolás).
Szerkezeti / kromatin stabilitás.	A dendritikus tüskék sűrűségének változásai és a kromatin átalakulása (lásd a 4. szakaszt) hosszabb ideig tartanak, mint maga a fehérje.	A hatás időtartama az állati modellekben mért ΔFosB-vel szemben hónapokkal hosszabb lehet.	FELMERÜLŐ

A gyakorlati tapasztalatok szerint a ΔFosB fehérje szintjének legjelentősebb csökkenése valószínűleg az anyagnak a használatának abbahagyását követő első néhány hétben következik be. De – és ez az a rész, amelyet a legtöbb magyarázat elhagyja – a fehérje lebontása nem egyenlő a rendszer visszaállításával. Ez a különbség a következő szakasz tárgya, és ez fontosabb, mint szinte bármi más ebben a útmutatóban.

4. A fehérjét túlélő kromatin.

[ALAPÍTOTT] (állati modellek)

Amíg aktív, a ΔFosB nem csak a sejtmagban található, hanem olyan génekhez kapcsolódó kromatin-átalakító gépeket aktivál, amelyek olyan jeleket hagynak, amelyek a ΔFosB megszűnése után is fennmaradnak.

- A génekben, amelyeket gátol, például a c-fos génben, a ΔFosB a promotoron található AP-1 helyekhez kötődik, és a hiszton-deacetiláz 1-et (HDAC1) vonzza. Az HDAC1 eltávolítja az acil csoportokat a közeli hiszton-farokból (H3K9), ami azt a DNS-szakaszt heterokromatinba tömöríti. A gén aktiválása nehezebbé válik – ez a deszenzitizáció akkor is fennmarad, amikor a ΔFosB fehérje már eltűnt.
- A gének aktiválásához vezet, beleértve a CDK5-öt, az AMPA receptor GluA2 (GRIA2) alegységét és az ARC-ot. A ΔFosB a BRG1-et, a SWI/SNF kromatin-átalakító komplex fő motoros alegységét vonzza. A BRG1 megnyitja a kromatin szerkezetet ezeken a helyeken, és ennek következménye mérhetően növekvő dendritikus spínus sűrűség a jutalmi-környezetben részt vevő neuronokban.

Ez a mechanisztikus magyarázat arra, amit a felépülésben lévő emberek már tapasztalatból tudják: a szokás nem "enyhül" csak azért, mert az akut vágy megszűnt, és a mögötte lévő fehérje elvileg lebomlott. Az agyi hálózat fizikailag átalakult – több idegsejt-kapcsolat, más receptorok, más kromatin-szerkezet bizonyos gének esetében – és ez az átalakulás a "normális állapotba való visszatérés" hosszabb, lassabb fázisa. Ez a magyarázat közvetlenül értelmezi a 8. és a 10. pontot alább.

5. Stabilizátorok – Mi marad stabil, és mi emelkedik.

A 2. szakaszban szereplő minden elem a ΔFosB felhalmozódást a pulzáló jelzésen keresztül befolyásolja – egy hirtelen emelkedés és csökkenés, ami ismétlődik. A "stabilizátorok" ebben a kontextusban az olyan gyógyszerek és tápanyag-kofaktorok, amelyek vagy elkerülik ezt a

csúcs-völgy mintát a tervezésük révén, vagy támogatják a környező biokémiai teret anélkül, hogy közvetlenül befolyásolnák az indukciós útvonalat. Semelyik kategória sem fordítja vissza a már meglévő ΔFosB felhalmozódást – ebben a útmutatóban semmi sem teszi ezt gyorsabban, mint az idő. Az, amit valószínűleg el lehet érni, az az, hogy elkerülhető a további felhalmozódás, vagy megakadályozható, hogy a szomszédos rendszerek (dopamin/GABA szintézis, a metilációtól függő enzimfunkció) további terhelést jelentsenek a gyógyulási folyamat során.

Pszichiátriai gyógyszerek – Melyek fedezik a ΔFosB útvonalat, és melyek nem?

Ez egy valós és indokolt kérdés: egyes pszichiátriai gyógyszerek valóban hasonlítanak a 2. szekció táblájában szereplő anyagok receptor-mechanizmusaiban, és az őszinte válasz egy spektrum, nem pedig egy egyszerű igen vagy nem.

Gyógyszerkategória	Ugyanaz a működési elv.	ΔFosB relevancia.	Bizonyíték.
Antipszichotikumok (különösen az első generációs D2-blokkolók, pl. haloperidol).	Nem egy 2. kategóriás anyag, de a krónikus D2 receptor blokádja sajátos striátális adaptációt eredményez.	A krónikus kezelés stabil, ΔFosB-hez hasonló AP-1 komplexek kialakulásához vezet a striátumban, rágcsálóvizsgálatokban – ami mechanikusan összefügg a tardív dyszkinezia kialakulásával, egy különálló, de kapcsolódó, hosszú távú adaptációval.	VALÓSZÍNŰ (állat)
Stimuláns gyógyszerek (metilfenidát, amfetamin-sók).	Ugyanaz a DAT/NET mechanizmus, mint az illegális metamfetamin esetében (2. szakasz).	Mechanikailag valószínű indukciós hatású, de a terápiás dózis (folyamatos, gyakran módosított hatású, egyszeri adagolás) elkerüli azokat a hirtelen, pulzáló csúcsokat, amelyek valószínűleg a leginkább az indukciót okozzák. A valós életben a kockázat valószínűleg sokkal alacsonyabb, mint a helytelen, visszaélésszerű használat esetén, de nem nulla.	FELMERÜLŐ – közös mechanizmus, a mérték tisztázatlan.
Opioid agonista terápiák (metadon, buprenorphin).	Ugyanaz az μ-opioid receptor, mint a heroin esetében (2. szakasz).	A "stabilizátor" szó klinikai értelemben a következőket jelenti: a hosszú hatásidő és a konstans dóziskalózás célja, hogy elkerüljék azokat a koncentrációs ingadozásokat (csúcson-völgyön), amelyek erős indukciót okozhatnak. Ez az egyik fő ok, ami miatt az OAT (opioid-assisted treatment) egy elismert, tudományos bizonyítékeken alapuló stabilizációs stratégia, és nem a függőség folytatása.	VALÓSZÍNŰ – mechanikusan megalapozott, klinikailag bizonyított indoklás.
Benzodiazepinek (orvos által felírt, krónikus használat).	Ugyanaz a GABA-A mechanizmus, amely a 2. szakaszban alacsony-közepes besorolást kapott.	A krónikus használat valódi fizikai függőséget okoz, és a abbahagyása nehéz lehet – de ezt inkább a GABA-A receptorok leépülésével/toleranciájával, mint a jelentős ΔFosB felhalmozódással magyarázzák.	FELMERÜLŐ
SSRIs / SNRIs	Nem a 2. kategóriába	A krónikus antidepresszáns kezelés	KEZDŐ

Gyógyszerkategória	Ugyanaz a működési elv.	ΔFosB relevancia.	Bizonyíték.
	tartozó anyag – szerotoninerg/noradrenerg visszavétel gátló.	ΔFosB-t indukál állatkísérletekben, de a hippocampusban és a frontális lebenyben, nem pedig a nucleus accumbensben, egy olyan útvonalon, amely a terápiás neuroplaszticitást támogatja. Valószínűleg közelebb áll az edzés által kiváltott "védő" útvonalhoz (12. szakasz), mint az addíciós útvonalhoz. Valóban létezik elhagyási szindróma, de receptor-adaptációs mechanizmusokon keresztül, amelyek nem kapcsolódnak a nucleus accumbens ΔFosB-jéhez.	(indukció); BEÁLLÍTOTT (visszazavarási szindróma létezik, eltérő mechanizmus).

Ez nem jelenti azt, hogy szabad abbahagyni a szükséges pszichiátriai gyógyszereket, és ez nem orvosi tanács. Az antipszichotikumok, a stimulánsok, az opioid agonista terápiák, a benzodiazepinek és az antidepresszánsok mindegyike valós, függetlenül dokumentált abbahagyási kockázattal jár – néhányuk orvosi szempontból súlyos –, amely független a ΔFosB jelenlététől. Bármilyen változás a pszichiátriai gyógyszeres kezelésben konzultálható kell, hogy legyen az előíró orvossal, aki felügyeli azt, ugyanúgy, ahogy a alkohol vagy benzodiazepinek hirtelen abbahagyása máshol ebben a útmutatóban orvosi döntésként van jelölve, nem pedig a szándékosság kérdése.

Tápanyag-kofaktorok.

A következő három tápanyagot nem vizsgálták közvetlenül a ΔFosB-vel kapcsolatban. Mindegyiknek van egy valós, külön dokumentált szerepe abban a biokémiai környezetben, amelyben ez a útmutató működik – a dopamin/GABA szintézisben és az MTHFR/MAOA enzim működéséhez szükséges kofaktorokban (6. szakasz, 4. szint) –, anélkül, hogy bebizonyították volna, hogy önmagukban stabilizálják a ΔFosB-t.

Tápanyag.	Meglévő szerepkör.	Plausibilis kapcsolat a ΔFosB-vel.
P5P (piridoxál-5'-foszfát – aktív B6-vitamin)	A B6-vitamin a következő enzim reakciókhoz elengedhetetlen: az AADC (ami az L-dopát dopaminná, a 5-HTP-t szerotoninná alakítja), valamint a glutamát-dekarboxiláz (ami a GABA-t képzi). A B6-vitamin állapota valójában a dopamin és a GABA szintézis képességének korlátozó tényezője.	A nagyobb dopaminszintézis kapacitás valószínűleg több "nyers" jelet eredményezhet, ami a D1/PKA/CREB kaskádot aktiválja, ez pedig elindítja a FOSB transzkripcióját (6. szakasz, 3. szint) – ez egy következtetés, amely a valós biokémiára épül, nem pedig egy mérhető hatás. [FELMERÜLŐ, közvetett]
R5P (Riboflavin-5'-foszfát – aktív B2-vitamin / FMN)	A flavoprotein enzimek kofaktora, beleértve az MTHFR-t (különösen fontos a C677T hordozóknál, akiknek enzimje érzékenyebb a hőre és FAD-függőbb), valamint a MAOA-t.	Két lép távolabb a ΔFosB-től: a riboflavin szint befolyásolja, hogy a MTHFR és a MAOA gének mennyire hatékonyan működnek, és ezek a gének már így is csak közvetett, előzetes hatással rendelkeznek a ΔFosB-re (6. szakasz, 4. szint). [FELMERÜLŐ, közvetett]
Calcium-glikszinát.	A glicin gátló neurotranszmitter, és a NMDA receptorhoz elengedhetetlen	A CaMKII egy másik kináz, mint a CK2, amely valójában a ΔFosB Ser27-es

Tápanyag.	Meglévő szerepkör.	Plausibilis kapcsolat a ΔFosB-vel.
	kofaktor. A NMDA és a feszültségfüggő csatornákon keresztül beáramló kalcium aktiválja a CaMKII-t.	aminosavát foszforilálja (1. szakasz), és ez utóbbi folyamatosan aktív, nem pedig elsősorban a kalcium által kiváltott. Nincs hiteles mechanikai kapcsolat a ΔFosB stabilitása és ez a folyamat között. [NEM IGÁZOLT]

A gyakorlati megközelítés: ezek támogatják az általános neurokémiai működést, függetlenül attól, hogy valaki a ΔFosB idővonal melyik szakaszában van (ahogy a 3. szakaszban foglaltuk), nem azért, mert bebizonyították, hogy befolyásolják ezt az idővonalat, hanem azért, mert a dopamin, a GABA és a metilációtól függő enzimrendszerek önmagukban is fontosak, függetlenül a szubsztenciák használatának előfordulásától.

6. Genetika és a hatás – Négy bizonyítási szint.

A ΔFosB eltűnés genetikai háttere négy szintbe osztható, a legmagasabb bizonyíték erősségétől a leggyengébbig. Fontos, hogy egy állítás melyik szintre tartozik, mert a legmagasabb szintű bizonyíték olyan mutációkra vonatkozik, amelyeket senki sem hordoz természetesen, és amelyekre nincs kereskedelmi teszt elérhető – míg a gének, amelyeket emberek ténylegesen teszteltetni tudnak, sokkal távolabb állnak a mechanizmustól.

1. szint – A FOSB génben közvetlenül okozott, tervezett mutációk.

Ez a legmeggyőzőbb bizonyíték az egész területen, és ez a vírusvektoros génátalakításból származik, közvetlenül rágcsálók nucleus accumbens-ébe juttatva – nem pedig természetes emberi variációkból.

Variáns.	Mit tesz.	A Clearance hatása.	Bizonyíték.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Egy pontmutáció, amely a szerint helyettesíti alaninnal a 27-es helyen – a CK2 fizikailag nem tud alanint foszforilálni.	Teljesen megakadályozza a stabilizáló foszforilációt; a nukleáris accumbensbe ezt a mutánst szállító vírusvektoros vizsgálatok során a ΔFosB eltűnése drámaian felgyorsul, és a hosszú távú viselkedési érzékenyítés csökken.	ALAPÍTOTT (állat, mesterségesen létrehozott)
FOSB Ser27Glu (S27E) – foszforimimetikus.	A szerin aminosavat glutaminsavvá cseréli, ami hasonló negatív töltést ad, mint egy foszfátcsoport – a fehérje úgy viselkedik, mintha folyamatosan foszforilált lenne.	Reprodukálja a stabil konformációt anélkül, hogy a CK2-re lenne szükség, megőrzi a hosszú távú stabilitást és a tartós viselkedésbeli hatásokat.	BEIGAZÍTOTT (állat, mesterségesen létrehozott)
FOSB exon-4/intron-4 spájc-szájthoz kapcsolódó variánsok.	Zavarja meg a PCBP1/SMAD3 kötődési motívumot, amely az alternatív splicinget irányítja.	A transzkripciós termelés a degron-t tartalmazó, teljes hosszúságú FosB felé tolódik, amely gyorsan lebomlik – a kevésbé stabil ΔFosB már nem képződik.	VALÓSZÍNŰ (állat)

2. szint – Transzkripciós gének a módosító gépezetben.

Ezek a gének olyan enzimeket és splicing-komplex fehérjéket kódolnak, amelyek a ΔFosB-re hatnak. A természetes emberi variációk ezekben a génekben valószínűleg jelentősek, de ezt még nem vizsgálták közvetlenül a ΔFosB szintjével összefüggésben az embereknél – csak a mechanizmus alapján következtethető.

Gén.	Funkció.	A Clearance hatása.	Bizonyíték.
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 katalitikus és szabályozó aljegységek)	A ΔFosB fehérjét a Ser27 aminosaván foszforiláló kináz kódja:	A csökkent CK2 aktivitás a ΔFosB-t nem foszforilált, így sérülékenyebb állapotban hagyja, ami valószínűleg gyorsabb lebontáshoz vezet.	VALÓSZÍNŰ (állati, mechanikai)
PCBP1 / SMAD3	A nukleáris komplex, amely az alternatív szplicező eseményt irányítja, ami a ΔFosB képződéséhez vezet.	A funkcióvesztéssel járó variánsok a transzkript termelését a teljes hosszúságú FosB felé tolják, ezáltal csökkentik a stabil ΔFosB mennyiségét.	VALÓSZÍNŰ (állati, mechanikai)
ACVR1B (ALK4 receptor)	A SMAD3/PCBP1 szplicező komplex előtti receptor, amely a dopamin D1 jelátadás következményeként aktiválódik.	A zavart jelátadás csökkenti a ΔFosB felé történő splicing eltolódást – ez egy korábbi pont a ugyanazon útvonalon.	FELMERÜLŐ (állati, mechanikai)

3. szint – Az idegátvivő anyagok rendszerét szabályozó gének.

Ezek valódi, emberi genetikai asszociációs eredmények – de a mögöttük álló vizsgálatok a függőség súlyosságát, a visszaesés kockázatát vagy a katecholamin szintjét mérték, nem pedig a ΔFosB-t. A ΔFosB-hez való kapcsolat egy ésszerű következtetés, amely a meglévő adatokra épül, nem pedig egy közvetlen eredmény. Olvassa el a "feltételezett kapcsolat" oszlopot megfelelő szkepticizmussal:

Gén / Variáns	Funkció.	Ilyen információ nem áll rendelkezésre.	Bizonyíték – Olvassa figyelmesen.
DRD1 (dopamin D1 receptor) polimorfizmusok.	A D1 jelátadó a PKA/CREB transzkripciós kaskádot aktiválja, amely elindítja a FOSB transzkripcióját.	A magasabb jelátviteli képességű variánsok növelhetik az alapszintű transzkripciós aktivitást, ezáltal több anyag kerül a felhalmozódási útvonalba.	FELMERŐ – valószínű, hogy a feltételezett ok-okozati lánc része, de nem mérhető közvetlenül a ΔFosB szint alapján az embereknél.
CHRNB2 rs2072661	Egy 3' UTR variáns egy nikotinszerű receptor szubegység génjében, amely emberi tanulmányokban összefüggésbe hozható a nikotinfüggőség súlyosságával és a visszaesés kockázatával.	Javaslat a mesolimbikus dopamin-felszabadulás befolyásolására a kolinerg utakon keresztül, közvetetten a ΔFosB szintézis alakításával.	FONTOS: a hivatkozott emberi tanulmányok a függőség súlyosságát és a visszaesés kockázatát mérték, nem pedig a ΔFosB-t; a ΔFosB-kapcsolat egy következtetés, nem egy mérési eredmény.
DBH rs1541333	A dopamin-beta-hidroxiláz enzim egy variációja, amely a dopaminból noradrenalint képez.	Javaslat a dopamin/noradrenalin egyensúlyának megváltoztatására a jutalmi rendszerekben, ami a ΔFosB indukciójának küszöbértékét módosítja.	FONTOS – ugyanaz a megjegyzés: a mögöttes tanulmány a katecholamin szintet és a függőség tüneteit

Gén / Variáns	Funkció.	Ilyen információ nem áll rendelkezésre.	Bizonyíték – Olvassa figyelmesen.
			mérte, nem közvetlenül a ΔFosB-t.

4. szint – A szabványos kereskedelmi génpanel.

Ezek azok a gének, amelyeket egy valódi fogyasztói DNS-teszt (23andMe-hez hasonló, nyers adatok, vagy a máshol említett panel) valószínűleg fog jelenteni. Ezek közül egyik sem áll közvetlenül a mechanizmus közelében – mindegyik egyszer, néha kétszer távolabb van attól, ami közvetlenül érinti a ΔFosB-t.

Gén.	Mit csinál valójában?	Link a ΔFosB eltávolításához.
COMT	A dopamin/noradrenalin lebontását végzi, főként a prefrontális lebenyben. Val/Val = gyors lebontás; Met/Met = lassú lebontás.	Nincs közvetlen adat. Valószínű, de közvetett kapcsolat a dopamin jelzés eltérése révén. [SZERZŐ/RENDSZER TAPASZTALATA]
MTHFR	Szabályozza a folsavanyagcserét és a metilációs képességet a szervezetben.	Nincs bizonyított összefüggés a ΔFosB lebomlásával. [NEM IGAZOLT]
OPRM1 (A118G)	Módosítja a μ-opioid receptorhoz való kötődési affinitást.	Az opioidokkal összefüggő indukciós erősség közvetlen elődje; nem mérhető a ΔFosB eltűnése szempontjából. [FEJLŐDŐBEN]
GABRA2	GABA-A receptor alegység; összefüggésben áll az alkoholfüggőség kockázatával.	A alkoholfogyasztás dopaminergikus gátlását befolyásoló lehetséges ok. [ÚJ]
FAAH (C385A)	Az anandamidet lebontja; az A-allelel növeli a bázisendocannabinoid szintet.	A kannabiszhoz kapcsolódó jutalmazási érzékenység lehetséges, közvetett okozója. [FEJLŐDŐ]
MAOA	A dopamin, szerotonin és a noradrenalin lebontását végzi.	Lehetséges közvetett hozzájárulás a monoaminok eltakarításának sebességén keresztül. [SZERZŐ/RENDSZER TAPASZTALATA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Szerotonin-transzporter gén; számos tanulmányban összefüggésbe hozták a stresszre adott reakcióval.	Nincs bizonyíték arra, hogy ez a gén kapcsolatban állna a ΔFosB dinamikájával. [NEM TUDTUNK BIZONYÍTÉKOT]
ALDH2	Az alkohol lebontása során az aldehiddehidrogenáz enzim bontja le az acetaldehidet; az inaktív variáns használata vörösödést okozhat.	A fogyasztási mintára gyakorol hatást, nem pedig a ΔFosB-re. [SZAKÉRTŐ/RENDSZER TAPASZTALATA, közvetett]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	A májban található enzimek, amelyek eltávolítják a hatóanyag molekuláit a vérből.	Határozza meg, hogy a gyógyszer milyen gyorsan hagyja el a szervezetet, nem pedig azt, hogy a ΔFosB milyen gyorsan hagyja el az agyat. Csak a közvetett expozíciós mintázat hatását vizsgálja. [SZAKÉRTŐ/RENDSZER TAPASZTALATA, közvetett].
HNMT	Histamin lebontását végzi.	Nincs megbízható bizonyíték a ΔFosB vagy a jutalmi rendszerrel kapcsolatos

Gén.	Mit csinál valójában?	Link a ΔFosB eltávolításához.
		összefüggésekre. [NEM TUDOTT]

Nincs olyan kereskedelmi forgalomban kapható teszt, amely ma meg tudná jósolni, hogy egy adott személy ΔFosB-szintje hány hét alatt alakul. Ez igaz, de ez csak azt jelenti, hogy mi van jelenleg a piacon, és nem jelenti azt, hogy mi nem lehetséges. Egy olyan összetett protokoll, amely a FOSB és annak 2. szintű módosítóinak (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B) célzott szekvenálását, a teljes genomos metilációs adatokat, valamint a hosszútávú biomarkerek nyomon követését foglalja magában egy monitorozott abstinencia időszak alatt, elvileg sokkal közelebb hozhat egy kutatócsoportot egy személyre szabott eltűnési időtartam becsléséhez. Senki sem publikált vagy kereskedelmileg validált ilyen összetett eljárást, mivel több különböző tesztrendszerre van szükség. együttműködés és egy longitudinális megközelítés, nem pedig egyetlen készlet. Ez egy erőforrás- és validációs hiány, nem pedig a természet törvénye. Valaki, akinek megfelelő eszközök, finanszírozás és kitartás áll rendelkezésére, meg tudná építeni.

7. DNS- és epigenetikai vizsgálatok – Mit lehet ma ténylegesen elérni?

Standard genetikai vizsgálat (SNP tömbök).

A fogyasztói, nyers adatokon alapuló genetikai vizsgálat (az a fajta, amely a 23andMe-hez hasonló jelentéseket készít, vagy a ebben a gyűjteményben szereplő panel), egy előre meghatározott, ismert egy-nukleotidos pozíciók halmazát vizsgálja a teljes genomon belül – beleértve a fenti táblázatokban szereplő 3. és 4. szintű géneket. Nem vizsgálja a *FOSB* gént elegendő mélységben a ritka vagy új variánsok felkutatásához, és nem képes azonosítani a mesterségesen létrehozott 1. szintű mutációkat, amelyek egyébként nem fordulnak elő természetesen az emberi populációban. Hasznos lehet azokra a génekre, amelyeket vizsgál, de nem készült arra, hogy megválaszolja ezt a konkrét kérdést.

Teljes genomos biszulfit szekvenálás (WGBS).

[FEJLŐDŐ] ebben a konkrét kérdésben.

A WGBS egy szekvenálási módszer, amely a teljes genomon feltérképezi a DNS-metilálást – egy epigenetikai jelölés rétegét –, nem pedig csak rögzített genetikai variánsokat olvas. A nagyobb fedési mértékű változatok (amelyeket gyakran "WGBS 30x" néven árulnak, ami a 30-szoros átlagos szekvenálási fedettségre utal) sűrűbb, megbízhatóbb metilációs képet nyújtanak. A Sequencing.com jelenleg egy WGBS-30x terméket kínálja a legolcsóbb módok között, hogy egy fogyasztó számára ilyen genom-szerinti metilációs adatokat szerezzen, ahelyett, hogy egy akadémiai központi laboratóriumon keresztül tenné.

A metilációs minták az "epigénes óra" kutatás alapját képezik (a biológiai kor becslése vérből vett DNS alapján), és a krónikus szerekkel való expozíció összefüggésbe hozható a vér alapú vizsgálatokban kimutatható metilációs változásokkal. Ami jelenleg nem mondható el: nincs validált, publikált biomarker, amely a ΔFosB-specifikus kromatin állapotát mérné vérből vagy nyálból vett minta alapján – az 4. szakaszban leírt HDAC1/BRG1 átalakulás. Ez az átalakulás a nucleus accumbens neuronokban történik, amelyek nem vizsgálhatók élő emberben. Egy WGBS eredmény ma valós, érdekes genom-szerinti metilációs adatot ad; ez jelenleg nem fordítható át egy személyes ΔFosB eltakarítási eredmény, még akkor is, ha a nyers adatok jók.

A WGBS (whole-genome bisulfite sequencing) értéke abban rejlik, hogy alapadata lehet valakinek a saját biológiai folyamatainak hosszú távú, folyamatosan bővülő képének megalkotásához – és ez valóban az egyik olcsóbb módja ennek a lehetőségnek. Azonban ne

várja el, hogy a mai jelentés konkrét számot adjon arról, hogy "hány hét múlva tisztul meg a ΔFosB". Ez az interpretációs réteg még nem létezik, senkinek, semmilyen áron.

8. A többszörös szerek együttes használata és a legnehezebb állapot normalizálódás.

[SZERZŐ/RENDSZER TAPASZTALATA], alátámasztva mechanizmusokkal és klinikai eredményekkel.

A több anyag egyidejű használatából felépülő emberek folyamatosan arról számolnak be, hogy a normális állapotba való visszatérésük a leglassabb és a legnehezebb a Recovery Kernel keretrendszerben – és erre egy valószínű molekuláris ok van, amely egy jól dokumentált klinikai megfigyeléssel egyezik.

- A konvergens indukció. A 2. szakasz táblájában szereplő szinte minden anyag a ΔFosB felhalmozódást ugyanazon, közös végút mentén serkenti – a dopamin-szignálzás a nucleus accumbens-ben –, még akkor is, ha különböző receptorokon keresztül jutnak oda (DAT blokád, mu-opioid aktiváció, GABA-A potenciálás, és így tovább). Számos ilyen anyag egyidejű használata nem hoz létre különálló, párhuzamos ΔFosB-tartalékokat; ehelyett ugyanazt a felhalmozódó tartályt serkenti egyszerre több irányból, ami valószínűleg magasabb és gyorsabb felhalmozódást eredményez, mint bármelyik anyag önmagában.
- A szekvenciálisan rendezett kromatin átalakítása. Különböző anyagok nem feltétlenül ugyanazokat a célgeneket érintik a ΔFosB lefolyása során. A stimulánsok, az opioidok és az alkohol mindegyike rendelkezik saját, a szakirodalatban dokumentált, különálló hatáslánccal a függőség terén. A több anyag egyidejű használata valószínűleg szélesebb körű kromatin átalakulást eredményez (4. szakasz) több génben és áramkörben, ami egy nagyobb szerkezeti problémát jelent, nem csupán ugyanannak a problémának a nagyobb mértékű megjelenése.
- A dokumentált klinikai eredmények szerint, a molekuláris mechanizmusától függetlenül, a több anyag egyidejű használatával járó függőség következetesen rosszabb kezelési eredményekkel, magasabb visszaesési rátákkal és összetettebb orvosi problémákkal járó abstinenciával kapcsolódik össze, mint a egyetlen anyagra korlátozódó függőség, a klinikai irodalom szerint. Ez a rész szilárdabb alapon áll, mint a ΔFosB-specifikus mechanizmus – ez egy jól ismert eredmény, függetlenül a pontos molekuláris hozzájárulás pontos természetétől.

Ez nem jelenti azt, hogy a több anyag egyidejű használatából való felépülés reménytelen – a Recovery Kernel keretrendszer kifejezetten a nehezebb esetekre szolgál. Ez azt jelenti, hogy az egyetlen anyagra vonatkozó időkeretek (beleértve a 3. szakaszban szereplőket) egy alsó határként, nem pedig egy felső határként értelmezendők, azok számára, akik több drogfajtát is használtak.

Eset tanulmány – A "kémsex" hármas (metamfetamin, katononok, GHB)

A "chemsex" jellegű anyaggyógyszer-használat – leggyakrabban metamfetamin, egy cathinon típusú anyag, például a mefedron ("cat"), valamint GHB/GBL, néha MDMA vagy ketamin hozzáadásával – azt, hogy ez a használat a felhasználók és a kezelő szolgálatok szerint egyaránt aránytalanul nehezen hagyható fel. Ez a kalauz molekuláris magyarázata egy fontos része annak, hogy miért van ez, bár nem minden okát fedi le.

Gyógyszer.	ΔFosB indukció (a 2. szakaszból).	A Szentháromságban betöltött szerep.
Metamfetamin	Nagyon magas.	A kombináció legerősebb dopaminerg hatása a DAT/NET reverzálása – ez közvetlen dopamin felszabadulást eredményez, nem csupán a visszaszívás gátlását.
Mephedrone / katonok ("cat")	Magas.	A rövid hatásidő miatt gyakori újbóli adagolásra van szükség egy alkalom során, ami önmagában is jelentősen hozzájárul a használat elterjedéséhez.
GHB / GBL	Alacsony – Közepes	Egy kisebb ΔFosB hozzájáruló tényező önmagában – a kombináció szempontjából relevanciája egy külön, fizikai függőséghez kapcsolódó tényező (lásd az alábbi figyelmeztetést), nem pedig egy jutalomközpontú tényező.

Egyedül, a három gyógyszer közül csak kettő erőteljes ΔFosB-indító. Az a kombináció, ami aránytalanul nehézké teszi a dolgot, nem az, hogy minden összetevő ugyanazt a mechanizmust maximalizálja – hanem az, hogy több, a korábbiakban bemutatott, eltérő kumulatív tényező hat egymásra ugyanazon a kezelési időszak alatt:

- Konvergáló dopaminerg indukció (8. szakasz) — a metamfetamin és a mefedron egyszerre, nem pedig egymás után aktiválja a dopaminerg utakat.

[BEIGYÜJTÖTT INFORMÁCIÓ] A szexualitás önmagában is egy független ΔFosB indukáló tényező, nem csupán egy viselkedési háttér. Állatkísérletek (Pitchers et al., 2010, ugyanazon a kutatócsoporttól, amely a ΔFosB alapvető mechanizmusát feltárta) azt mutatták, hogy a szexuális tapasztalat önmagában is növeli a ΔFosB mennyiségét a nucleus accumbensben, a VTA-ban és a prefrontális cortexben – és figyejmbe kell venni, hogy a szexuális tapasztalat növeli az állatok amfetamin által kiváltott jutalmazó hatásának érzékenységét. A két megerősítő tényező nem csupán egyidejűleg jelen van; közvetlen bizonyíték van arra, hogy kölcsönösen erősítik egymás hatását ugyanazon a molekuláris úton.

- A session struktúrája eltávolítja azt a védő tényezőt, amelyre ez a útmutató folyamatosan visszatér. A chemsex sessionek gyakran több óráig, vagy akár több napig tartanak, ismételt adagolással és minimális alvással – és a 12. szakasz már a kialakult alváshiányt potenciális tényezőként jelöli, amely befolyásolhatja a lebontási folyamatot. Strukturálisan ez nagyon közel áll a kockázati tényezők legrosszabb kombinációjához, amelyekről ez a teljes útmutató szól, és ezek egyszerre, ismételten fordulnak elő.

A GHB/GBL egy külön, komoly kockázattal jár, amelynek semmi köze a ΔFosB-hez: függőség alakulhat ki már a rendszeres használat néhány hetén belül, és a kivonási tünetek ugyanazon a GABA-mechanizmuson keresztül jelentkeznek, mint az alkohollal és a benzodiazepinekkel. Delíriumot, görcsöket okozhat, és olyan súlyos szövődmények léphetnek fel, amelyek intenzív terápiát igényelnek. A rendszeres GHB/GBL használat hirtelen, orvosi felügyelet nélkül történő abbahagyása veszélyes. Ez ugyanaz a figyelmeztetési kategória, amellyel az alkohol útmutató kezdődik – vegye ezt nagyon komolyan.

A klinikai szakirodalom a chemsex-szel összefüggő metamfetamin használattal kapcsolatban önállóan is jelentősen magasabb depresszió, szorongás, PTSD és pszichózis előfordulási gyakoriságot dokumentálja a általános népességhez képest, ami a függőség súlyosságával együtt romlik – és a GHB/GBL kezelési tanulmányok különösen a több anyag egyidejű használatát és a nagyobb fogyasztást emelik ki a rossz kezelési eredmények előrejelzőjeként. Ez összhangban van, de nem teljesen magyarázható a jelen útmutatóban szereplő ΔFosB mechanizmussal – ennek egy része függetlenül dokumentált pszichiátriai és kezelési eredményekből származik.

10. Gyógyszermentes napok, "újrakezdések" és miért következik be a visszaesés gyorsabban.

Ez az útmutató egyik legfontosabb része, mert olyan dolgot magyaráz el, amit szinte mindenki megtapasztalt a felépülés során, és amit nagyon kevesen hallottak már: egy szándékos szünet – egy "tolerancia szünet", egy "aszabadság hónapja", egy "újrakezdési kísérlet" – amelyet követ a visszaesés, és a függőség szinte azonnal visszatér teljes erővel. Nem fokozatosan épül vissza hetek alatt, mint az első alkalommal. Visszatér, gyorsan, mintha nem is tellett volna el idő.

[VALSZÍNŰ] (a 4. szakaszban bevezetett kromatinmechanizmuson alapul, és a visszaesés vizsgálatának jól ismert paradigmájára, a "reinstatement"-re alkalmazzák).

Íme, miért történik ez, egyszerűen fogalmazva: egy szünet valóban lehetővé teszi a ΔFosB fehérje lebomlását – ez a visszaállítás része valós, és ez az, amit a 3. szakasz időtartama leír. De a 4. szakaszban említettük, hogy a fehérje távozása után mit hagy maga után: olyan kromatinokat, amelyek bizonyos gének esetében átalakultak (a c-fos gén elnyomása az HDAC1 segítségével, a CDK5/GluA2/ARC gének felnyitása a BRG1 segítségével), valamint fizikailag növekedett a dendritikus tüskék száma az ödönzőkörben lévő neuronokon. Ezek a változások nem állnak vissza ugyanabban az ütemben, mint a fehérje. A kör nem tér vissza a függőség előtti állapotába csak azért, mert a ΔFosB fehérje eltűnt. önmagában működőképes – ez egy előkészített áramkör, amely jelenleg ideiglenesen inaktív állapotban van.

Amikor a használat újraindul, az nem indukál ΔFosB-t egy "tiszta" (naive) áramkörben, ahogy az az első alkalommal történt. Ehelyett újra indukál ΔFosB-t egy olyan áramkörön, amely már rendelkezik a megfelelő dendritikus spínusok sűrűségével, receptor expressziójával és kromatin hozzáférhetőségével a korábbiakból – egy olyan "gépparkkal", amely egyszer felépült, és sosem oszlott teljesen szét. Egy stabil, felhalmozott ΔFosB-tartalmat létrehozni egy előkészített áramkörön valószínűleg sokkal kevesebb ismételt expozíciót igényel, mint az első alkalommal, mivel a legtöbb lehetséges szerkezeti változás már megtörtént. Ez összhangban van a klasszikus, drogokkal előkészített visszaeséses paradigmával az állati kísérletekben, ahol Egyetlen expozíció a abstinencia után sokkal gyorsabban visszaállítja a szerzésre irányuló viselkedést, mint ahogy az eredetileg kialakult – és ez a legmegfelelőbb biológiai magyarázat a gyakori "egyszerűen azonnal visszatértem hozzá, ugyanarra a szinttel, és nem tudtam, miért jött vissza ennyire gyorsan" jelenségre.

A gyakorlati következmény nem az, hogy a szünetek értéktelenek – a csökkent expozíciós idő továbbra is fontos, és minden csökkenés a teljes, felhalmozódott ΔFosB mennyiségében egy valós, fizikai javulás. A lényeg az, hogy a szünetet nem szabad tervezni vagy úgy kezelni, mint egy nullázást. Az agyi hálózat sokkal többet "emlékszik", mint a fehérjék, és a használat folytatása egy szünet után biológiailag inkább egy történet közbeni folytatásához hasonlít, mint egy új történet kezdéséhez.

11. Sejtek öregedése és a neuroinflamáció.

[FEJLŐDŐ] (állati modellek; egy újabb és kevésbé kidolgozott terület, mint az 1–4. szakasz)

A FosB szerepe kiterjed az addikciós agyterületeken túl a sejtek öregedésére és a stresszbiológiára. Az AP-1 transzkripciós faktor komplex részeként (főként a JunD-vel párosulva), részt vesz olyan utakban, amelyek a sejtek öregedéséhez kapcsolódnak – ez az állapot, amikor egy sejt megáll a osztódásban, és egy jellegzetes, gyakran gyulladásos funkcionális profilt alakít ki.

- A mitózison áthaladt, tehát nem osztható idegsejtekben a krónikus stressz vagy az excitotoxicitás olyan állapotba taszíthatja a sejteket, amelyet stressz okozta korai

öregedésnek (SIPS) nevezünk. A tartós ΔFosB aktivitás, amely egy kapcsolódó faktorral (EGR3) együtt működik, a DNS-károsodásra reagáló gének (GADD45B/G) és a p21 (CDKN1A) fokozott expressziójával jár, ami ebben a kontextusban rontja a szinaptikus plaszticitást és csökkenti a hipokampuszban a neurogenezist.

- Nem idegsejtekben – például csillagsejtekben és mikroglia sejtekben – a fenntartott AP-1 aktivitás a szeneszcenssel összefüggő titkolási fenotípushoz (SASP) kapcsolódik: szeneszcens glia sejtek, amelyek gyulladásos jelmolekulákat bocsátanak ki, amelyek alacsony fokú neurogyulladást terjeszthetnek tovább a szomszédos sejtekre. A krónikus stresszhormon-emelkedés (CRF, glükokortikoidok) valószínűleg tovább erősíti ezt a ciklust.
- A kapcsolat nem feltétlenül káros – a kontextus és az agy területe fontos. A hipotalamuszban a ΔFosB expresszió a korral járó metabolikus hatásokkal összefüggésben van (jobb glükóz tolerancia, kevesebb korhoz kapcsolódó súlygyarapodás) állati modellekben. Egyes epilepszia- és Alzheimer-modell vizsgálatokban a hippocampusban a ΔFosB felhalmozódása úgy tűnik, hogy korlátozza az excitotoxikus sejtek elvesztését, még akkor is, amikor bizonyos memóriafunkciókat károsít – ez egy valódi kompromisszum, nem pedig egyszerű negatív hatás.

Ez a rész a teljesség kedvéért van itt, és azért, mert ez egy aktív kutatási terület ugyanannak a molekulának a terén – nem azért, mert bármit is megváltoztat a fentiekben található helyreállítási időtartamokkal kapcsolatban. Ez egy újabb, kevésbé megalapozott kutatási terület, mint az 1. és 4. szakaszokban bemutatott függőség mechanizmusa.

12. Mi segít valójában – Azonos szakirodalmi alapon.

- A tartós abstinencia – a legfontosabb tényező, és az egyetlen dolog, ami lassítja az addig felhalmozódott anyagmennyiség növekedését, annál gyorsabban, mint ahogy az lebomlik.

[BEIGONDO] A szabadon választott testmozgás szintén ΔFosB-t indukál a nucleus accumbensben – egy másik úton, mint a kábítószerek, és amely állati modellekben az ellenállósággal és a kábítószer-keresés csökkenésével, ahelyett a maladaptív útvonallal kapcsolódik. Ugyanaz a fehérje, ha más módon indukálódik, a szokás ellen dolgozhat, ahelyett, hogy elősegítené azt.

- Az alvás – a proteaszomális eltakarítás nagymértékben függ a megfelelő alvástól; a krónikus alváshiány valószínűleg (bár ezt nem bizonyították) akadályozza a normalizálódást.
- A stress csökkentése – a krónikus stressz önállóan is növeli a ΔFosB mennyiségét a HPA tengely révén, és erre épül a szerek használatából származó növekedés.
- Az idő – nem romantikusan szólva: a 3. és 4. szakaszokban szereplő, strukturális-fenntartó fázis hetekig vagy hónapokig tart, nem pedig napokig. Ha valaki két hetes időkeretre számít, és azt feltételezi, hogy ez az egész történet, akkor ez egy elkerülhető visszaeséshez vezető tényező lehet, amikor a vágyak később, tisztán biológiai okokból újra felszínre kerülnek – és ahogy a 10. szakasz is rámutat, ebben a pontban a használat újraindítása nem "tiszta" állapotból indul, hanem egy előkészített, "betanult" agyi hálózatból.

Záró megjegyzés.

A FosB mechanikusan elmagyarázza, miért tud egy szokás hosszú időn keresztül egy személyt "ragasztatni", még akkor is, amikor a függőség abbahagyásának okai egyértelműek. Emellett a FosB azt is mutatja, hogy egy, még ha őszinte is, elszakadás nem ugyanaz, mint egy "visszatekert" állapot. Ez nem a teljes kép, jelenleg nem tesztelhető élő emberen a kívánt pontossággal, és a mai kínálaton lévő egyik sem teszt képes megadni a személyes "tisztulási"

dátumot. Használja úgy, ahogy a Recovery Kernel keretrendszer bármely egyes biológiai elemet használásra utasít – mint egy őszinte, fejlődő réteget egy nagyobb képben, nem pedig egy ítéletként.

Ebben a sorozatban megjelenő kiegészítő anyagok: Hogyan lehet felépülni az alkoholfogyasztásból, Hogyan lehet felépülni a kokainhasználatból, Hogyan lehet felépülni a crack kokain használatából, valamint a Teljes Protokoll Gyűjtemény (III. kötet – Viselkedési függőségek és gyógyszerészeti csapdák, és I. kötet – Krízisbe való belépés és biológiai alapok).